

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



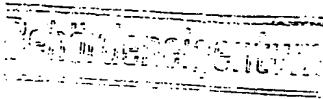
DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3026402 A 1**

⑤① Int. Cl. 3:  
**A61K31/19**

⑳ Aktenzeichen:  
㉔ Anmeldetag:  
㉕ Offenlegungstag:

P 30 26 402.9  
11. 7. 80  
4. 2. 82



㉚ Anmelder:  
Syntex Corp., Palo Alto, Calif., US

㉚ Erfinder:  
Ringold, Howard J., Woodside, Calif., US; Waterbury, L.  
David, Cupertino, Calif., US

㉛ Vertreter:  
Schmied-Kowarzik, V., Dr., 8000 München; Dannenberg, G.,  
Dipl.-Ing., 6000 Frankfurt; Weinhold, P., Dipl.-Chem. Dr.,  
8000 München; Gudel, D., Dr. phil.; Schubert, S., Dipl.-Ing.,  
Pat.-Anw., 6000 Frankfurt

⑤4 Die Verwendung analgetischer und nicht-hormonaler, entzündungshemmender Mittel bei der Behandlung von  
mikrovaskulären Erkrankungen

DE 3026402 A 1

DE 3026402 A 1

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1.- Die Verwendung von
- 6-Methoxy- $\alpha$ -methyl-2-naphthalinessigsäure,  
 $\alpha$ -Methyl-4-(2-methylpropyl)-benzolessigsäure,  
 5 2-(4-Isopropylphenyl)-propionsäure,  
 $\alpha$ -Methyl-3-phenoxybenzolessigsäure,  
 3-Benzoyl- $\alpha$ -methylbenzolessigsäure,  
 2-Fluor- $\alpha$ -methyl/[1,1'-biphenyl]-4-essigsäure,  
 4-(1,3-Dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)- $\alpha$ -methyl-benzol-  
 10 essigsäure,  
 2-[(2,6-Dichlorphenyl)-amino]-benzolessigsäure,  
 (+)2-(4-Chlorphenyl- $\alpha$ -methyl-5-benzoxazol)-essigsäure,  
 5-(4-Chlorbenzoyl)-1,4-dimethyl-1H-pyrrol-2-essigsäure,  
 (X)-Oxo-(1,1-biphenyl)-4-buttersäure,  
 15 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-benzolessigsäure,  
 1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-essigsäure,  
 4,5-Diphenyl-2-oxazolpropionsäure,  
 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-  
 carboxamid-1,1-dioxid,  
 20 3-Chlor-4(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)- $\alpha$ -methylbenzol-  
 essigsäure,  
 7-Methyl-1-(1-methylen)-4-phenyl-2(1H)-chinazolinon,  
 5-Fluor-2-methyl-1-[[4-(methylsulfinyl)-phenyl]-methylen]-  
 1H-inden-3-essigsäure,  
 25 1-Methyl-5-(4-methylbenzoyl)-1H-pyrrol-2-essigsäure,  
 4-(2-Methylpropyl)-benzolessigsäure,  
 3-Chlor-4-(2-propenyloxy)-benzolessigsäure  
 2-Amino-3-benzoylbenzolessigsäure-monohydrat,  
 1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-essigsäure-  
 30 ester mit Glykolsäure  
 (+)-6-Chlor- $\alpha$ -methyl-9H-carbazol-2-essigsäure,  
 1-Cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindol-3-essigsäure,  
 $\alpha$ -Methyl-9H-fluoren-2-essigsäure  
 3-Chlor- $\alpha$ -methyl-4-(2-thienylcarbonyl)-benzolessigsäure,  
 1-(4-Chlorphenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-essigsäure,  
 35 (+)- $\alpha$ -Methyl-3-phenyl-7-benzofuranessigsäure,  
 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-benzolessigsäure,

130065/0386

- 2 -

- $\alpha$ ,3-Dichlor-4-cyclohexylbenzolessigsäure,  
 4-p-Chlorphenyl-2-phenylthiazolessigsäure  
 4'-Äthynyl-2-fluor-1,1'-biphenyl,  
 5 6,11-Dihydro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäure,  
 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)-2H-1,2-benzo-  
 thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid,  
 1-(5H-1)-Benzopyrano(2,3-b)pyridin-7-yl-propionsäure,  
 7-Methoxy- $\alpha$ ,10-dimethylphenothiazin-2-essigsäure,  
 10  $\alpha$ -Methyl-4-(2-thienylcarbonyl)-benzolessigsäure.  
 6,11-Dihydro-11-oxodibenzo(b,e)oxepin-3-essigsäure,  
 1-(4-Azidobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-essigsäure,  
 deren pharmazeutisch annehmbaren Salze bei der Besserung  
 oder Verhütung von mikrovaskulären Erkrankungen bei Mensch  
 15 und Säugetier.

2.- Ausführungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

- 6-Methoxy- $\alpha$ -methyl-2-naphthalinessigsäure,  
 20  $\alpha$ -Methyl-4-(2-methylpropyl)-benzolessigsäure,  
 2-(4-Isopropylphenyl)-propionsäure,  
 2-Fluor- $\alpha$ -methyl/1,1'-biphenyl/4-essigsäure,  
 3-Benzoyl- $\alpha$ -methylbenzolessigsäure,  
 $\alpha$ -Methyl-3-phenoxybenzolessigsäure,  
 25 4-(1,3-Dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)- $\alpha$ -methylbenzol-  
 essigsäure,  
 2-[(2,6-Dichlorphenyl)-amino]-benzolessigsäure,  
 (+)2-(4-Chlorphenyl- $\alpha$ -methyl-5-benzoxazol)-essigsäure,  
 das Natriumsalz der 5-(4-Chlorbenzoyl)-1,4-dimethyl-1H-  
 30 pyrrol-2-essigsäure,  
 $\gamma$ -Oxo-(1,1-biphenyl)-4-buttersäure,  
 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-benzolessigsäure  
 1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-essig-  
 säure,  
 35 4,5-Diphenyl-2-oxazolpropionsäure,  
 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-  
 3-carboxamid-1,1-dioxid,

130065/0386

BAD ORIGINAL

- 3 -

3-Chlor-4(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)- $\alpha$ -methylbenzol-  
essigsäure,

7-Methyl-1-(1-methyläthyl)-4-phenyl-2(1H)-chinazolin,

5 5-Fluor-2-methyl-1-/(4-methylsulfinyl)-phenyl/-methylen/-  
1H-inden-3-essigsäure

und/oder

1-Methyl-5-(4-methylbenzoyl)-1H-pyrrol-2-essigsäure  
verwendet wird.

Der Patentanwalt:

10

15

20

25

30

35

130065/0386

PATENTANWÄLTE

DR. V. SCHMIED-KOWARZIK · DR. P. WEINHOLD · MÜNCHEN

DIPL-ING. G. DANNENBERG · DR. D. GÜDEL · DIPL-ING. S. SCHUBERT · FRANKFURT

SIEGFRIEDSTRASSE 8  
8000 MÜNCHEN 40

TELEFON: (089) 335024 + 335025  
TELEX: 5215679

SK/SK  
Case 21820

Syntex Corporation  
3401 Hillview Avenue  
Palo Alto, Ca. 94304 / USA

---

Die Verwendung analgetischer und nicht-hormonaler,  
entzündungshemmender Mittel bei der Behandlung von  
mikrovaskulären Erkrankungen

---

- 5 -

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von Analgetika und nicht-hormonalen, entzündungshemmenden Mitteln bei der Behandlung mikrovaskulärer Erkrankungen bei Mensch und Säugetier, insbesondere mikrovaskuläre Erkrankungen der Haut, Nieren und Retina, die aus Komplikationen von Diabetes mellitus resultieren.

Diabetische Retinopathie, eine häufige Komplikation eines langandauernden Diabetes mellitus, ist ein Grund für Sichtbeeinträchtigung und Erblindung bei Diabetes-Patienten. Viele pathophysiologische Mechanismen sollen angeblich zur Entwicklung diabetischer Retinopathie und anderer mikrovaskulärer Erkrankungen führen. Auch verschiedene Stoffwechsel-, Hormon- und physiologische Störungen sowie genetische Faktoren sind mit diabetischer Mikroangiopathie in Verbindung gebracht worden. Es sind jedoch keine Ursache- und Wirkung-Beziehungen nachgewiesen worden. Viele, bei Diabetes-Patienten identifizierte, biologische Abnormalitäten, die nachgewiesenermaßen mit mikrovaskulären Komplikationen verbunden sind, können, was die vaskuläre Erkrankung betrifft, sekundär und nicht primär sein.

Einige der bei Diabetes beschriebenen, vaskulären Abnormalitäten umfassen eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, die Degeneration von Pericyten, vaskuläre Mikroaneurysmen und die Verdickung der Basalmembran, um nur einige zu nennen. Während bestimmte dieser Schädigungen <sup>als</sup> charakteristisch mit den bekannten klinischen Komplikationen von Diabetes (z.B. Basalmembranverdickung bei diabetischer Nephropathie und vaskuläre Mikroaneurysmen bei diabetischer Retinopathie) in Verbindung gebracht werden, sind alle diese pathologischen Veränderungen im Mikrogefäßsystem praktisch aller Körpergewebe beschrieben worden. Das Ausmaß der Schädigung variiert jedoch von Gewebe zu Gewebe und sogar innerhalb derselben Gewebeart in unterschiedlichen Körperteilen (DIABETES 26:65-75, 1977).

Powell et al haben festgestellt, daß eine geringe Inzidenz und hohe Regression der diabetischen Retinopathie bei Patienten angetroffen wird, bei welchen Diabetes und rheumatoide Arthritis gleichzeitig vorliegen (LANCET, 14. Juli 1974, Seite 17 und 18). Es wurde angenommen, daß es eine Beziehung zwischen der Behandlung des Arthritis-Patienten mit Aspirin und der Regression der diabetischen Retinopathie geben könne mit der Vermutung, daß Aspirin eine positive Wirkung auf die Behandlung der Retinopathie hat.

Es wurde nun gefunden, daß sich bestimmte analgetische oder entzündungshemmende Verbindungen bei der Behandlung diabetischer Retinopathie und anderer mikrovaskulärer Erkrankungen, wie Nephropathie, eignen, die mit Komplikationen aus Diabetes mellitus in Verbindung gebracht werden oder diese sind. Obgleich es bekannt ist, daß sich diese Verbindungen als Analgetika, Aggregationsinhibitoren der Thrombocyten und entzündungshemmende Mittel (einschließlich der Behandlung von Entzündungen des Auges; vgl. die US PS 3 998 966) eignen, ist es dennoch überraschend festzustellen, daß sie bei Mensch und Tier zu einer Verhütung oder Regression mikrovaskulärer Erkrankungen führen, wobei berücksichtigt werden muß, daß einige dieser Verbindungen Störungen im gastrointestinalen Trakt verursachen können.

Somit bezieht sich die vorliegende Erfindung auf die Verwendung der Verbindungen bei der Behandlung mikrovaskulärer Erkrankungen bei Mensch und <sup>Säugetier</sup> Tier, wobei dem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge eines im folgenden genau definierten Analgetikums oder entzündungshemmenden Mittels verabreicht wird. Die in dieser Hinsicht besonders wertvollen Verbindungen sind allgemein als Naproxen [2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure] und Ibuprofen [2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure] bekannt; weiterhin geeignet sind auch ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze. Weiterhin bezieht sich die vorliegende Erfindung auch auf die Verwendung dieser analgetischen oder entzündungshemmenden, im folgenden

beschriebenen Mittel zur Herstellung pharmazeutischer Präparate für die Behandlung und Verhütung von mikrovaskulären Erkrankungen.

5

Die vorliegende Erfindung richtet sich auch auf ein Verfahren zur Besserung, Inhibierung oder Verhütung mikrovaskulärer Erkrankungen bei Mensch und Tier. Diese Erkrankungen können z.B. solche der Haut, Nieren oder Retina sein und treten oft als Symptome in Verbindung mit akuten Komplikationen von Diabetes mellitus, z.B. diabetische Retinopathie oder diabetische Nephropathie, auf. Das erfindungsgemäße Verfahren ist sowohl kurativ als präventiv. Ohne an einen theoretischen Wirkungsmechanismus gebunden werden zu wollen, wirkt das erfindungsgemäße Verfahren vermutlich durch Verhütung der Bildung neuer Kapillaren oder Blutgefäße. Daher eignet sich das Verfahren besonders zur Behandlung eines (insbesondere menschlichen) Patienten mit Diabetes mellitus, ob der Patient nun die Symptome bereits aufweist oder ob diese noch nicht feststellbar sind.

20

Erfindungsgemäß geeignete Verbindungen werden im folgenden entsprechend dem ersten, chemischen, in "USAN and USP Dictionary of Drug Names" für 1980 (falls die Verbindung dort aufgeführt ist) angegebenen Namen aufgeführt, wobei der in den USA angenommene Name in Klammern gesetzt ist:

25

2-Naphthyl-propionsäurederivate, wie 6-Methoxy- $\alpha$ -methyl-2-naphthalinessigsäure (Naproxen, vgl. US PS 3 637 767 und 3 904 682 für eine vollständigere Beschreibung der Verbindungen und ihrer Herstellung);

30

4-Alkylphenylpropionsäuren, in welchen Alkyl sich auf gerade und verzweigte, gesättigte Kohlenwasserstoffgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezieht, wie z.B.  $\alpha$ -Methyl-4-(2-methylpropyl)-benzolessigsäure und 2-(4-Isopropylphenyl)-propionsäure (Ibuprofen; vgl. z.B. die US PS 3 228 831 und 3 385 886).

35



- Phenoxyphenylpropionsäuren, wie  $\alpha$ -Methyl-3-phenoxybenzol-essigsäure (Fenoprofen; US PS 3 600 437);
- 3-Benzoyl- $\alpha$ -methylbenzolessigsäure (Ketoprofen; US PS 3 641 127);
- 2-Fluor- $\alpha$ -methyl-1,1'-biphenyl-4-essigsäure (Flurbiprofen; US PS 3 755 427);
- 4-(1,3-Dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)- $\alpha$ -methylbenzolessigsäure (Indoprofen; US PS 3 767 805);
- 2-(2,6-Dichlorphenyl)-amino-benzolessigsäure (Diclofenac; US PS 3 558 690);
- ( $\pm$ )-2-(4-Chlorphenyl)- $\alpha$ -methyl-5-benzoxazol)essigsäure (Benoxaprofen);
- 5-(4-Chlorbenzoyl)-1,4-dimethyl-1H-pyrrol-2-essigsäure (Zomepirac);
- 4-Oxo-(1,1-biphenyl)-4-buttersäure (Fenbufen);
- 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-benzolessigsäure (Fenclofenac);
- 1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-essigsäure (Indomethacin; US PS 3 161 654);
- 4,5-Diphenyl-2-oxazolpropionsäure (Oxaprozin);
- 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (Piroxicam);
- 3-Chlor-4-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)- $\alpha$ -methylbenzolessigsäure (Pirprofen);
- 7-Methyl-1-(1-methylen)-4-phenyl-2(1H)-chinazolinon (Proquazone);
- 5-Fluor-2-methyl-1-[4-(methylsulfinyl)-phenyl]-methylen-1H-inden-3-essigsäure (Sulindac; US PS 3 654 349);
- 1-Methyl-5-(4-methylbenzoyl)-1H-pyrrol-2-essigsäure (Tolmetin; FR-PS 1 574 570);
- 4-(2-Methylpropyl)-benzolessigsäure (Ibuprofen; GB PS 971 700);
- 3-Chlor-4-(2-propenyloxy)-benzolessigsäure (Alclofenac; BE PS 704 368);
- 2-Amino-3-benzoylbenzolessigsäuremonohydrat (Amfenac);
- 1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-naphthylindol-3-essigsäure-ester mit Glykolsäure (Acemetacin);
- ( $\pm$ )-6-Chlor- $\alpha$ -methyl-9H-carbazol-2-essigsäure (Carprofen);

- 8 -

- 1-Cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindol-3-essigsäure (Cinm tacin);  
 $\alpha$ -Methyl-9H-fluoren-2-essigsäure (Cicloprofen);  
 3-Chlor- $\alpha$ -methyl-4-(2-thienylcarbonyl)-benzolessigsäure  
 5 (Cliprofen);  
 1-(4-Chlorphenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-essigsäure  
 (Clopirac; DE-PS 2 261 965);  
 (+)- $\alpha$ -Methyl-3-phenyl-7-benzofuranessigsäure (Enprofen);  
 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-benzolessigsäure (Fenclofenac);  
 10  $\alpha$ ,3-Dichlor-4-cyclohexylbenzolessigsäure (Fenclorac);  
 4-p-Chlorphenyl-2-phenyl-thiazolessigsäure (Fentiazac);  
 4'-Äthinyl-2-fluor-1,1'-biphenyl (Fluretofen);  
 6,11-Dihydro-11-oxodibenz[b,e]oxepin-2-essigsäure (Isoxe-  
 pac);  
 15 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)-2H-1,2-benzo-  
 thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (Isoxicam);  
 1-(5H-1)-Benzopyrano(2,3-b)pyridin-7-yl-propionsäure  
 (Pranoprofen);  
 7-Methoxy- $\alpha$ ,10-dimethylphenothiazin-2-essigsäure (Proti-  
 20 zinsäure);  
 $\alpha$ -Methyl-4-(2-thienylcarbonyl)-benzolessigsäure (Suprofen);  
 6,11-Dihydro-11-oxodibenzo(b,e)oxepin-3-essigsäure (Oxepi-  
 nac);  
 1-(4-Azidobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-essigsäure  
 25 (Zidometacin);  
 und die geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Salze der-  
 selben, wie Alkali- und Erdalkalisalze, z.B. Natrium-,  
 Kalium-, Lithium-, Magnesium-, Calciumsalze, und Aminsäuren,  
 wie Isopropylamin-, Trimethylamin-, Diäthylamin-, Triäthyl-  
 30 amin-, Tripropylamin-, Äthanolamin-, 2-Dimethylaminoäthanol-,  
 2-Diäthylaminoäthanol-, Tromethamin-, Dicyclohexylamin-,  
 Lysin-, Arginin-, Histidin-, Coffein-, Procain-, Hydrab-  
 amin-, Cholin-, Betain-, Äthylendiamin-, Glucosamin-, N-  
 Alkyl-(1-18)-D-glucamin- (insbesondere N-Methyl-D-glucamin)-  
 35 salz.

- 7 -

Erfindungsgemäß wird eine wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen oder ihrer pharmazeutischen Präparate in üblicher Weise einzeln oder in Kombination mit einer oder mehreren anderen erfindungsgemäßen Verbindungen oder anderen pharmazeutischen Mitteln, wie Antibiotika, hormonelle Mittel zur Behandlung mikrovaskulärer Erkrankungen, wie Insulin usw., auf eine übliche und anerkannte Weise verabreicht.

Somit können die Verbindungen oder Präparate oral, örtlich, parenteral oder durch Inhalation und in fester, flüssiger oder gasförmiger Form einschließlich Tabletten, Suspensionen und Aerosolen verabreicht werden. Es wird darauf hingewiesen, daß die Verabreichung der erfindungsgemäßen aktiven Bestandteile nicht auf eine besondere Art und Weise beschränkt ist. Zur Behandlung von Retinopathie können die Verbindungen z.B. in Form von Tropfen steriler, gepufferter, ophthalmischer Lösungen (vorzugsweise wässriger Lösungen) mit einem pH Wert von 7,2 bis 7,8 örtlich direkt ins Auge gegeben werden. Die Verabreichung kann in Einzeldosisform mit kontinuierlicher Therapie oder als Einzeldosistherapie ad libitum erfolgen. Es gibt auch andere, wirksame Verabreichungsweisen zur Behandlung von Retinopathie und Nephropathie. In den bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung erfolgt die Behandlung, wenn eine Besserung der Symptome speziell erforderlich oder auch imminent ist. Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch als kontinuierliche oder prophylaktische Behandlung erfolgen.

Aufgrund der obigen Aussagen sowie unter Berücksichtigung der Schwere der zu behandelnden Erkrankung, des Alters des Patienten, seines Körpergewichtes usw. - wobei alle diese Faktoren vom Fachmann durch Routine feststellbar sind - kann die erfindungsgemäß wirksame Dosis über einen weiten Bereich variieren. Gewöhnlich liegt eine wirksame Menge zwischen etwa 0,005 bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht/Tag, vorzugsweise zwischen etwa 0,01 bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht/Tag. Anders ausgedrückt, liegt die erfindungsgemäße

wirksame Meng zwischen etwa 0,350 bis etwa 7000, vorzugs-  
w is zwischen twa 7 bis 1400 mg, pro Tag für ein n  
70 kg wiegenden Patienten. Selbstverständlich erfolgt die  
5 Dosierung jeder Verbindung - wo bekannt -, entsprechend An-  
gaben für das formulierte Arzneimittel oder andernfalls  
gemäß üblicher medizinischer Praxis. Im wesentlichen können  
die Verbindungen erfindungsgemäß zur Behandlung von mikro-  
vaskulären Erkrankungen in praktisch denselben Mengen ver-  
10 abreicht werden, die auch zur Behandlung von Entzündungen  
oder bei Störungen, wo ein Analgetikum indiziert ist,  
gegeben werden.

Geeignete pharmazeutische Träger zur Herstellung der erfin-  
15 dungsgemäßen Präparate können Feststoffe, Flüssigkeiten  
oder Gase sein. So können die Präparate die Form von Ta-  
bletten, Pillen, Kapseln, Pulvern, Depot-Formulierungen,  
Lösungen, Suspensionen, Elixieren, Aerosolen usw. annehmen.  
Als Träger kann ein Öl, z.B. ein solches von Erdöl-,  
20 tierischem, pflanzlichem oder synthetischem Ursprung, wie  
Erdnußöl, Sojabohnenöl, Mineralöl, Sesamöl usw., verwendet  
werden. Wasser, Salzlösung, wässrige Dextrose und  
Glykole sind bevorzugte flüssige Träger, insbesondere für  
injizierbare Lösungen. Geeignete pharmazeutische Streck-  
25 mittel umfassen Stärke, Cellulose, Talkum, Glucose, Lactose,  
Sucrose, Gelatine, Malz, Reis, Mehl, Kreide, Kieselsäuregel,  
Magnesiumstearat, Natriumstearat, Glycerylmonostearat,  
Natriumchlorid, Trockenmagermilch, Glycerin, Propylenglykol,  
Wasser, Äthanol usw. Geeignete pharmazeutische Träger und  
30 ihre Formulierung sind in "Remington's Pharmaceutical  
Sciences", Easton, Pa., Mack Publishing Comp., 5. Auflage,  
1975, beschrieben. Die Präparate enthalten in jedem Fall  
eine wirksame Menge der aktiven Verbindung zusammen mit  
einer geeigneten Trägermenge, um die für die jeweilige Ver-  
35 abreichung richtige Dosierungsform herzustellen. Gewöhnlich  
ist der aktive Bestandteil in einer Menge von 0,1 bis 99,  
vorzugsweise 5 bis 75, Gew.-% anwesend, während die pharma-  
z utischen Streckmittel in einer Menge von etwa 99,9 bis  
etwa 1 Gew.-%, vorzugsweise etwa 95 bis etwa 25 Gew.-%,

anwesend sind.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende  
5 Erfindung.

### B e i s p i e l      1

Bei klinischen Untersuchungen an Diabetes-Patienten wurde  
gefunden, daß es vor irgendeiner sichtbaren Veränderung  
der retinalen Blutgefäße ein Durchsickern aus den Blutge-  
10 fäßen in den Glaskörper gibt. Dies kann nach-  
gewiesen werden, indem man Fluorescein in die Blutbahn  
des Patienten injiziert und den Glaskörper  
auf Anwesenheit von Fluorescein beobachtet. Die im Glaskör-  
per anwesende Fluoresceinmenge kann dann durch  
15 Fluorphotometrie gemäß Cunha-Vaz et al (Brit.J.Phthal.  
59:649-656, 1975) bestimmt werden.

Dasselbe Phänomen zeigt sich auch im Laboratorium an diabe-  
tischen Ratten. Daher wurden in diesem Versuch Ratten ver-  
20 wendet, um die Wirkung von Naproxen und Ibuprofen bei dia-  
betischer Retinopathie zu bestimmen.

40 männliche Long-Evans-Ratten von 200 bis 250 g Gewicht  
wurden in 4 Gruppen von je 10 Tieren geteilt. Drei der  
25 4 Gruppen erhielten intravenös 65 mg/kg Streptozotocin  
zur Induzierung von Diabetes. Die verbleibende Gruppe er-  
hielt nur den Träger (einen Citratpuffer) und diente als  
Kontrolle. Es handelte sich um die 4 folgenden Gruppen

Gruppe	Diät
30 I      Kontrolle	Purina Lab Chow
II      Diabetes	Purina Lab Chow
III     Diabetes/Ibuprofen	0,05 % Ibuprofen in Purina Lab Chow
IV      Diabetes/Naproxen	0,015 % Naproxen in Purina Lab Chow

35 Jede Gruppe blieb 3 Wochen auf der obigen Diät. Es wurde  
angenommen, daß die Ratten in Gruppe III etwa 50 mg Ibupro-  
fen/Tag und die Ratten in Gruppe IV etwa 15 mg/kg Naproxen/  
Tag zu sich nahmen. Nach 3 Wochen erhielt jede Ratte

- 10 -

10 mg/kg, intravenös verabreicht, Fluorescein und wurde eine Stunde später getötet. Zum Zeitpunkt der Tötung wurde durch Kardialpunktur eine Blutprobe entnommen. Die Augen wurden  
 5 entfernt und in einem Trockeneis/Isopropanol-Bad gefroren. Der Glaskörper wurde aus dem gefrorenen Auge extrahiert, jede Probe wurde gewogen und in 1 ml 0,1n Natriumhydroxid gelöst. Der Fluoresceingehalt wurde fluorometrisch bei Wellenlängen von 460 nm Exzitation und 510 nm Emission be-  
 10 stimmt. Die Fluoreszenzablesungen wurden in Fluoresceineinheiten Nanogramm (ng) mittels einer Standardkurve umgerechnet. Auch das Plasmafluorescein wurde bestimmt und als  $\mu\text{g}$  Fluorescein pro ml Plasma ausgedrückt. Die Ergebnisse wurden als Durchsickern wie folgt definiert:

15

$$\text{Durchsickern} = \frac{\text{ng Fluorescein pro g Glaskörper}}{\mu\text{g Fluorescein pro ml Plasma}}$$

Je höher somit der Durchsickerwert ist, umso größer ist das Verhältnis von Fluorescein im Glaskörper  
 20 im Vergleich zu der im Plasma anwesenden Menge. Dies zeigt, daß das Fluorescein leicht durch das Zusammenbrechen der Blut/Retina-Schranke und durch Durchsickern desselben durch die Mikrogefäße in den Glaskörper gelangen konnte.

25 In allen Gruppen wurde die Plasmaglukose bestimmt, um zu bestätigen, daß Tiere in den diabetischen Gruppen tatsächlich Diabetes hatten. Die Glucose wurde durch ein besonderes, für Glucose spezifisches, enzymatisches Hexokinase-Verfahren bestimmt.

30

Die Ergebnisse der Untersuchung sind in der folgenden Tabelle II aufgeführt. Der durchschnittliche Durchsickerwert bei den Diabetikern war deutlich höher als der durchschnittliche Wert der Kontrolltiere. Sowohl Ibuprofen (0,05 % im  
 35 Futter) und Naproxen (0,015 % im Futter) konnten das mit Diabetes in Verbindung stehende, erhöhte Durchsickern verhindern. Obgleich der durchschnittliche Durchsickerwert der

Ibuprofengruppe etwas niedriger als der durchschnittliche Wert der Kontrolle war, ist er von diesem nicht deutlich verschieden ( $p$  ist größer als 0,5). Die durchschnittlichen Werte des Durchsickerns sind in der folgenden Tabelle II aufgeführt.

Tabelle II

Gruppe		durchschnittl. Durchsickerwerte
10	I Kontrolle	13,44 $\pm$ 1,52 SF*
	II Diabetes	28,55 $\pm$ 4,92 SF
	III Diabetes/Ibuprofen	12,05 $\pm$ 2,71 SF
	IV Diabetes/Naproxen	13,05 $\pm$ 1,86 SF

\*SF = Standardfehler

#### 15 Beispiel 2

Gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 wurde festgestellt, daß auch andere Verbindungen erfindungsgemäß wirksam sind, ein mit Diabetes in Verbindung stehendes, erhöhtes Durchsickern in die Glaskörper zu verhindern. Diese Verbindungen

20 umfassen u.a.:

- 2-(4-Isopropylphenyl)-propionsäure;
- 2-Fluor- $\alpha$ -methyl[1,1'-biphenyl]-4-essigsäure (Flurbiprofen);
- 3-Benzoyl- $\alpha$ -methylbenzolessigsäure (Ketoprofen);
- $\alpha$ -Methyl-3-phenoxybenzolessigsäure (Fenoprofen);
- 25 4-(1,3-Dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)- $\alpha$ -methylbenzol-essigsäure (Indoprofen);
- 2-[(2,6-Dichlorphenyl)amino]-benzolessigsäure-mononatrium-salz (Diclorfenoc-natrium);
- (+)-2-(4-Chlorphenyl- $\alpha$ -methyl-5-benzoxazol)-essigsäure (Ben-oxaprofen);
- 30 5-(4-Chlorbenzoyl)-1,4-dimethyl-1H-pyrrol-2-essigsäure (Zomepirac oder dessen Natriumsalz);
- $\gamma$ -Oxo-(1,1-biphenyl)-4-buttersäure (Fenbufen);
- 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-benzolessigsäure (Fenclofenac);
- 35 1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-essigsäure (Indomethacin);
- 4,5-Diphenyl-2-oxazolpropionsäure (Oxaprozin);

- 15 -

- 12 -

- 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid (Piroxicam);  
 3-Chlor-4(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)- $\alpha$ -methylbenzol-  
 5 essigsäure (Pirprofen);  
 7-Methyl-1-(1-methyläthyl)-4-phenyl-2(1H)-chinazolinon  
 (Proquazon);  
 5-Fluor-2-methyl-1/[4-(methylsulfinyl)-phenyl]-methylen]-  
 1H-inden-3-essigsäure (Sulindac);  
 10 1-Methyl-5-(4-methylbenzoyl)-1H-pyrrol-2-essigsäure (Tolmetin).

Beispiel 3

<u>Bestandteile</u>	<u>Menge pro Tablette; mg</u>
Naproxen	250
15 Maisstärke	50
Lactose	198
Magnesiumstearat	2

Die obigen Bestandteile wurden in den angegebenen Verhältnissen innig gemischt und zu einzelnen, gekerbten Tabletten  
 20 gepreßt. In ähnlicher Weise können andere, hier genannte Verbindungen in der obigen Formulierung in entsprechenden Mengen anstelle des Naproxens verwendet werden.

Beispiel 4

Aus gleichen Teilen Ibuprofen und einer Tablettengrundlage,  
 25 die Stärke umfaßt, wurde unter Zugabe von 1 % Magnesiumstearat als Schmiermittel eine innige Mischung hergestellt und diese zu 400 mg Ibuprofen enthaltenden Tabletten komprimiert.

30 Weitere Tabletten können hergestellt werden, indem man als aktive Bestandteile andere, oben genannte Verbindungen in entsprechenden Mengen verwendet.

Beispiel 5

35 Aus 50 Teilen Indomethacin, 149 Teilen Maisstärke und 1 Teil Magnesiumstearat wurde eine innige Mischung hergestellt und diese in 50 mg aktiven Bestandteil enthaltende Kapseln eingeführt.